



## Становление и развитие биомедицины

Н.Н. Каркищенко

*Научный центр биомедицинских технологий РАМН, Москва*

Рассмотрены исторические аспекты развития и становления взглядов на биомедицину как интегрального направления, объединяющего биологические, медицинские, физико-химические науки и обеспечивающего формирования основ клинической медицины.

**Ключевые слова:** биомедицина, исторические предпосылки, неспецифическая резистентность, перспективы.

Медицина, как комплекс фундаментальных и прикладных аспектов знаний в практической деятельности врача, составляет совокупность мероприятий по укреплению и сохранению здоровья, предупреждению и лечению болезней и продлению жизни людей. Она охватывает все стороны жизни человека в виде системы научных знаний о его здоровье и болезнях, условиях индивидуальной и общественной жизни, в которой биологическое и социальное составляют интеракцию единства и противоречий.

Если история практической медицины – это история человечества, то история биологической составляющей медицины, т.е. биомедицины – это эволюционная история биологических основ жизни в приложении к человеку.

Болезни, недомогания и иные связанные с ними проявления являются таинственными и непонятными для непосвященного человека (думается, что и для любого животного) состояниями, за которыми прячется неумолимый враг – смерть. У животных имеются врожденные механизмы зализывания ран, поиска и использования различных лекарственных растений при отравлении, травме, болезни, причем даже у хищников.

### Шеренга Великих: начало биомедицины

Практикующий врач всегда был зеркалом той социальной среды, в которой жил. Лишь жрецы могли вынести «окончательный диагноз», стал ли человек «чистым» после перенесенной болезни и когда его можно допустить к нормальной общественной жизни. Поскольку в египетских папирусах, библии, талмуде, китайских и священных индийских писаниях давались канонические описания болезней, лекарств и процедур лечения, то отступление от них являлось святотатством.

Древние выдающиеся врачи не только переходили в ранг жрецов, но и обожествлялись. Так, в «Астрологии» Гесиода [8] в VI в. до. н. э. описывается противостояние Зевса и Асклепия как конфликт между фантазией и знанием. У Гомера [10] Асклепий еще не бог медицины, а фессалийский князь, но позднее Асклепий обожествляется. Это можно рассматривать как возрастание авторитета науки и попытки низвержения супернатурализма. Мы видим, что противоборство между наукой и мифологией как бы переносится на небо. Асклепий (лат. Эскулап) объявляется сыном Апполона и учеником мудрого Хирона. Бессмертный стрелец-кентавр, полу-

копь-получеловек, сын Кроноса (отца Зевса) и нимфы Филеры, дочери Океана — Хирон творил лишь добрые дела, к числу которых древнегреческая мифология относит обучение Асклепия искусству врачевания. Асклепий внешне похож на Зевса, но в некоторых случаях мудрее и сильнее его: не пасует перед Мойрой, судьбой, сотканной человеку при его рождении суровыми сестрами Лисой и Клото, а также может воскрешать мертвых (чем не предтеча реаниматологии). Уже в эгейской предфилософии виден процесс выделения реальной биологической науки из супранатурализма. Так, в мифе о двух сыновьях Асклепия говорится, что от первого сына Подалирия (Гиппократ считал себя его потомком), пошли настоящие врачи, а от второго — Махаона — жрецы, практиковавшие в храмах Эллады (посвященных, кстати, Асклепию) донаучные методы, но наделенные правом изречать абсолютные «истины». Античные врачи и тогдашние философы люто враждовали, но при этом врачи стояли на более прочной основе натурфилософии и пробиомедицины [7, 21, 23].

Врачебная наука и искусство врачевания развивались, по-видимому, задолго до вавилонского кодекса царя Хаммурапи (XVIII век до н.э.). В папирусе Эберса (XVI—XVII вв. до н. э.) приведена «Книга о приготовлении лекарств для всех точек тела», в которой указано около 800 приемов лечения. Биомедицинские взгляды Древней Индии наиболее полно представлены в дошедшем до нас обобщенном труде Сушрута «Аюр-Веда» или буквально «Знание жизни», создававшемся на протяжении IX—III веков до н. э. Сушрута критически относился к деятельности храмовой медицины, указывая, что жрецы, основываются на сновидениях и гаданиях, а не на знании истинных причин болезни, т.е. лекарства, приготовляемые жрецами, и их приемы лечения не действенны.

Более строгие основы биологической медицины заложены Гиппократом (460—377 до н. э.). Все его предки, по преданию, были врачами, и в 440 г. до н.э. он, будучи хорошим практикующим врачом, был посвящен в жрецы. Вместе с тем Гиппократ был успешным теоретиком медицины, занимался анатомией, ставил эксперименты. Именно от Гиппократа идет понимание того, что для жизнедеятельности организма человека или животных необходимо врожденное *тепло тела, воздух*, поступающий снаружи и *соки*, получаемые с пищей. Гиппократ назвал *Природой* ту мощную жизненную силу, которая управляет этими процессами, т.е. именно он впервые дал естественно-биологическое определение процессам, ранее приписываемым божественному провидению [9].

Наряду с Гиппократом к когорте Великих медиков можно отнести китайского врача V века до н. э. Пян Чиао (Чжин Южэня), римского врача Галена (130—200), оставивших огромное научное наследие, в том числе по биомедицинским основам акупунктуры, обезболивания, топографической анатомии, физиологии, фармакологии и фармацевтики. Выдающийся врач мусульманского мира Рази Абу-Бекр Мухаммед бен-Закирия (850—923), создавший фундаментальный труд по теории медицины «Рай знаний», был не только прекрасным клиницистом, но и одним из основоположников пробиомедицины. Его учебники и большая энциклопедия «*Liber continentis*», как и «*Canon medicinae*» Абу Али Ибн-Сины (980—1037), переведенные на латинский язык, на столетия составили основы теоретической, биологической и клинической медицины врачей Востока и Запада.

Медицина развивалась благодаря усилиям ученых и мыслителей, многие из которых не были врачами. Аристотель (384 — 322 гг. до н. э.) не являлся врачом и не лечил больных, но дал анатомичес-

кое описание животных и с разрешения своего ученика Александра Македонского производил секцию трупов. Аристотель обозначил четыре общности человека и животных: способность к движению, размножению, необходимость питаться, чувствительность к внешним факторам и умение мыслить. Но в отличие от животных человек, по мнению Аристотеля [2], обладает *мыслящей душой*, т.е. и рассудком и разумом.

Выдающимся ученым был епископ Исидор (570–636) из Севильи, написавший 20 томов, посвященных человеческому телу, здоровью и болезням. Величайшим гением эпохи Возрождения является, несомненно, Леонардо да Винчи (1452–1519). Он не только художник, математик, инженер, но и биолог, и анатом, совершивший в жизненно опасные для таких работ годы инквизиторских репрессий множество секций животных и человеческих трупов и давший более 800 анатомических эскизов с подробными объяснениями, а также заложивший основы эргономики.

В период Средневековья основы биомедицины закладывались Арнольдом де Вилланова (1235–1311), Джироламо Фраскаторо (1478–1553), Мигелем Серветом (1511–1553), Андреем Везалием (1514–1564), Амбрузом Паре (1516–1590), Ли Ши Чженем (1518–1592), Уильямом Гарвеем (1578–1657) и др. Их трудами показана морфологическая близость и единство биологических процессов различных органов человека и животных. Марчелло Мальпиги (1628–1694) и Альбрехт фон Галлер (1708–1777), не подозревая о биохимических основах кровообращения, дыхания и пищеварения, с исключительной прозорливостью дали их сравнительные описания у человека и животных, а также общебиологические понятия возбудимости, чувствительности и автоматизма. Антони ван Ливенгук (1632–1723), создавший первые микроскопы, и профессор

натуралист из солнечной Калабрии Ладзаро Спалланцани (1729–1799) первыми из людей взглянули на «анимакулы» мира микроорганизмов. Спалланцани доказал их размножение путем деления.

С работ по систематике флоры и фауны, завершившихся созданием в 1735 г. «Системы природы» К. Линнея, началась разработка идеи исторического развития органического мира. Началась критика теорий самозарождения и неизменности видов, появились первые работы по сравнительной анатомии и биомедицине. В XVIII веке Ж. Бюффон предложил понятие «естественная история» и выдвинул идеи о единстве организации живых существ, о существовании «непрерывной иерархии от самого низшего растения до самого высокоорганизованного животного», изменчивости форм под влиянием внешних условий. Немецкий химик Юстус Либих (1802–1873) описал процессы обмена веществ в организме, доказал роль азотного обмена в основе белков, строительного материала всего живого. С этого периода закладываются основы наших взглядов на иерархию биосистем.

Работы Клода Бернара, Шарля Эдуарда Броун-Секара (1817–1894), Рудольфа Вирхова (1821–1902), И.М. Сеченова (1829–1905), Эмиля Дюбуа-Реймона (1818–1896), Нильса Финсена (1860–1904), И.П. Павлова (1849–1936) заложили основы современной биологической медицины. Хотя не все из них были врачами, их имена на устах уже у каждого первокурсника мединститута. К ним следует также причислить биологов Д.И. Ивановского (1864–1920), Мартина Бейеринка (1851–1931), химика Уэнделла Стенли, открывших новый мир вирусов и описавших границу между живой и мертвой материей.

Многие врачи, достигшие величия и вошедшие в историю не на медицинском поприще, тем не менее, внесли свой вклад в биомедицину. Польский астроном и врач

Николай Коперник (1473–1543) создал ряд приемов лечения параличей, инфекционных болезней, а упомянутый нами шведский врач Карл Линней (1707–1778) разработал лучшую систематику растений и животных, в том числе разделив лекарственные растения на 10 групп по их воздействию на человеческий организм. Врач Луиджи Гальвани (1737–1798), автор эпохальных открытий в области электричества, выявил электрические явления в живых тканях организма. Йенс Якоб Берцелиус (1770–1848), величайший химик, установивший атомные веса всех известных в то время элементов, внесший понятия изомерии, катализа, аллометрии, предложивший буквенную символику химических элементов и формулы реакций, был медиком и даже некоторое время занимался врачебной практикой. Со времен Я. Берцелиуса зависимость биологической активности, связанная с оптической изомерией [(d – (+)l – (-) формы] и цис-транс-измерений веществ, подвергнута детальному анализу в сотнях обзоров и монографий. Прогресс в стереоселективном синтезе ксенобиотиков путем компьютерного моделирования стереоструктуры макромолекулы рецептора стал важным элементом «drug-design». Он строится на параметрах молекулы агента-агониста и данных о стереоструктуре активного центра рецептора. Это одна из ветвей эволюции взглядов Я. Берцелиуса.

Врачами были и многие писатели, публицисты, политики. Врач Франсуа Рабле (1493–1553) беспощадно высмеял в «Гаргантюа и Пантагрюэле» схоластицизм и предрассудки тогдашней медицины. Фридрих Шиллер (1759–1805) — автор не только бессмертных «Разбойников», но и «Философии физиологии». В произведениях А.П. Чехова (1860–1904), В.В. Вересаева (1867–1945), Артура Конан Дойля (1859–1930), Акселя Мунте (1857–1949), Арчибальда Кронина (1896–1979), врачей по образованию, не только прекрасно

описана жизнь их коллег в соответствующей социальной среде, но и даны превосходные портреты биологических основ тех или иных поступков. Выдающийся политик, публицист и руководитель французской революции 1789 года Жан Поль Марат (1743–1793) пытался создать эффективное лекарство против чахотки (надеюсь, это была не гильотина). А доктор Геббельс так воплотил свои врачебные знания в социо-антропологии XX века, что потрясенное человечество усвоило его «концепции» на многие десятилетия. Однако абсолютному большинству врачей-естествоиспытателей присущ исторический гуманизм.

### Устремление ввысь

Бурное развитие биологической медицины и стремительная дифференциация смежных наук в XX веке возникли не сами по себе. Устремление ввысь предопределено отнюдь не робкими деяниями Великих медиков прошлого. Даже если взять в качестве реперных точек построения биологических основ медицины труды Парацельса, то мы увидим, что они основаны на использовании одних и неприятии других взглядов его предшественников. Эволюция науки сродни эволюции жизни. Как бритва Окама, она отсекает все не сущее. В то же время в трактовке результатов, полученных с помощью суперсовременных компьютеризированных приборов, проглядываются представления великих предшественников науки сегодняшних дней, которых мы с уважением называем шеренгой Великих медиков [21].

В период позднего средневековья обозначилась связь медицины и химии, зародилось ятрохимическое направление, сыгравшее значительную роль в развитии медицины XVII–XVIII веков, которая получила такие лекарственные средства, как опий, кору хинного дерева, камфару и др. Критический дух проникает во все отрасли

естествознания и биомедицины. «Медицина здоровых превращает в болезнь, а больных в смерть», — клеймил врачей-схоластов в XIII веке итальянский поэт Ф.Петрарка.

Величайшим реформатором медицины и одним из столпов биомедицины является швейцарский врач и алхимик Филипп Ауреол Теофраст Бомбаст фон Гогенгейм (1493—1541). Талантливый сын высокообразованного врача и алхимика, он с юных лет под псевдонимом Парацельс (буквально «устремленный ввысь») много путешествовал по Европе, жил в Константинополе, посетил Россию, побывал в татарском плену. Став профессором медицины Базельского университета, он публично сжег «Канон» Ибн-Сины, отверг Галена и стал учить студентов не на латыни, а на родном языке у постели больного. Многие считали Парацельса гениальным врачом и тому были основания. Но у гениев много завистников. Спасаясь от травли, он бежал из Базеля, терпя лишения, много путешествовал и умер в Зальцбурге. Лишь через 21 год после смерти вышла его первая работа о болезнях и их причинах. А через три года издаются основные учения Парацельса об *общих принципах медицины*.

Значимость работ и представлений Парацельса заключается в том, что он впервые представил интегративную картину существовавшего в его период уровня научной теории и практики, биологических основ медицины, химии и практической медицины, тем самым предопределил развитие биомедицины. Его революционные взгляды дали несомненный толчок в использовании достижений различных отраслей науки в интересах клинической медицины.

Он с молодости вступил в борьбу против могущественной касты аптекарей, оставляющих неоправданно сложные и очень дорогие лекарства (чем не сегодняшняя ситуация), сам применял простые и высокоэффективные средства. Он старался добыть из всех лечебных средств действующие начала, называя их квинтэссенцией «*quinta essentia*». Парацельс первый в ис-

тории медицины стал применять химические вещества, в том числе препараты и соли железа, сурьмы, свинца, меди. Он признанный основоположник ятрохимии — направления, ознаменовавшего привлечение химии к решению медицинских проблем. Его попытки создания гомункулюса (человека в колбе), попытки консервирования спермы можно рассматривать как гениальный взгляд в далекое будущее клонирования, генетики и клеточных технологий. Можно считать, что именно с него стали закладываться научно-экспериментальные основы биомедицины. Парацельсу принадлежат слова, сказанные им в век господства алхимии о том, что «цель химии состоит не в изготовлении золота и серебра, а в изготовлении лекарств».

Именно взглядам и деяниям Парацельса мы обязаны тому, что сначала робкие ручейки знаний, а потом их мощные потоки соединили эмпирическую медицину с фундаментальными биомедицинскими науками и предопределили формирование биомедицины как интегрально-го научного направления.

Биомедицина теснейшим образом связана с фундаментальной биологией, которая устанавливает общие и частные закономерности, присущие жизни во всех её проявлениях и свойствах (обмен веществ, размножение, наследственность, изменчивость, приспособляемость, рост, подвижность и др.). Несомненна связь биомедицины с *биологией развития*, изучающей механизмы и движущие силы индивидуального развития организмов. Это направление сформировалось к середине XX века на основе *эмбриологии, цитологии, генетики, физиологии и молекулярной биологии*. Одним из важнейших достижений в этом плане можно считать создание теории рецепторных взаимоотношений. Вещества с жесткой структурой обладают большой избирательностью по принципу комплементарности к определенному типу рецепторов [34, 35, 36, 41]. Взаимодействия по типу «ключ—замок» и «перчатка—рука»

обеспечивают определенный потенциал конформационной подстройки «замка» и «перчатки». Энергия внутренней подвижности молекулы-агониста достаточно велика. Явление торможения вращения вокруг  $-C-C-$ ,  $-C-N-$  или  $-C-O-$  связей может поставлять поворотные изомеры, разделенные потенциальным барьером величиной порядка 2000–5000 кал/моль. Измененные конформации или повторные конформеры – это соединения с пространственной деформацией циклических элементов структуры и измененной топографией их «электронного облака» или энергетического поля. Во многих случаях БАВ в виде «ключа» или «руки» упаковываются в кристаллах, создавая конформационный полиморфизм. Энергия разных конформеров может различаться на 20–50 кДж/моль.

*Бионеорганическая и биоорганическая химия* сформировались в середине XX в. на стыке биохимии, органической и неорганической химии и обогатили биомедицину новыми биополимерами, витаминами, гормонами, пептидными и белковыми биорегуляторами, антибиотиками и другими высокоэффективными лекарственными средствами. Работами нобелевских лауреатов 2001 г. Вильяма С.Новлеса, Риохи Нойори и Барри Шарплесса в области каталитического асимметрического синтеза создан колоссальный прорыв по разработке, созданию и внедрению в медицину эутомеров-лекарств и новых БАВ.

*Биомеханика и бионика* важны для биомедицины. Они изучают механические свойства живых тканей, органов и организма в целом, а также особенности строения и жизнедеятельности организмов для создания новых приборов, механизмов, вычислительной техники, конструирования систем искусственного интеллекта и *биотехнических систем*. На стыке современной физики, химии и корпускулярной механики возникли *нанотехнологии*, а в дальнейшем и бионанотехнологии, которые изменили наши взгляды в вопросах

понимания биодоступности веществ и лекарств. Стало понятно, что наночастицы быстро захватываются фагоцитирующими клетками и кумулируются в легких, печени, селезенке, лимфоузлах и других органах с высоким содержанием макрофагальных элементов [24, 26, 31, 32, 40]. При этом инфицированные макрофаги более интенсивно захватывают наночастицы, чем интактные [37]. Это объясняет высокую эффективность наночастиц с химиотерапевтическими средствами при лечении внутриклеточных инфекций.

Возникло понимание того, что транспортными системами направленной доставки лекарств в очаг или к органам мишеням являются макромолекулярные водорастворимые полимеры (полиэтилгликоли, декстран, поли-L-лизины, полиалкилцианоакрилаты и др.), наночастицы, липосомы с включением ферромагнетиков или компонентов, чувствительных к ультразвуку, сдвигам температуры, pH и другим факторам, вызывающим их деструкцию; транспортные системы биологического происхождения: органоспецифические аутоантитела, ассоциированные с лечебным препаратом; эритроциты, нейтрофилы, фибробласты, конъюгаты с белками ( $\alpha$ -фетопротеины и другие протеины); комплексные соединения («пролекарства»), активируемые при воздействии сдвигов pH, активности ферментов и других факторов, обнаруживаемых в тканях при очаговой патологии [7, 27, 28, 29, 30, 35, 42].

Важным для биомедицины направлением является *биометрия*, основные задачи которой заключаются в планировании медико-биологических экспериментов и обработке результатов методами математической статистики. Основы биометрии заложены в конце XIX в. работами английских ученых Ф. Гальтона и К. Пирсона. Связь математики с естествознанием приобретает все более сложные формы. Это не случайно, поскольку ещё у древних греков *mathema* означало познание,

науку. Чарльз Дарвин писал: «У людей, усвоивших великие принципы математики, одним органом чувств больше, чем у простых смертных». Не случайно говорят, что степень научности той или иной дисциплины измеряется тем, насколько в ней применяется математика. Математические основы биомедицины формировались на основе достижений фундаментальной математики от Фалеса (640–548 гг. до н.э.) и Пифагора (570–471 гг. до н.э.) до наших современников Д. Гильберта, Н. Бурбаки и А.Н. Колмогорова [5, 6, 16]. Напомним, что первую революцию в математике произвела *позиционная* запись числа:

$$\alpha_n \dots \alpha_1, \alpha_0 = \alpha_n \times 10^n + \dots \alpha_1 \times 10 + \alpha_0.$$

Эта строчка, состоящая из простых символов, вызвала переворот в математических процедурах. Действительно, что было бы с фундаментальной и прикладной математикой при записи чисел римским способом? [5].

Многие медики если и не испытывают страх, то не могут преодолеть психологический барьер, столкнувшись с абстрактными или математическими описаниями биологических процессов. Это свойство присуще не только гуманитариям. Величайший математик Георг Кантор (1845–1918), разработавший основы теории множеств и открывший, что отрезок и квадрат имеют одинаковое количество точек, писал: «Я это вижу, но не верю». Лишь через три года он смог преодолеть этот психологический барьер [5]. Мы почему-то не задумываемся над тем, что на градуснике нанесены положительные и отрицательные значения температур, а годы и столетия до рождения Христа мы считаем в обратном порядке. В то же время каждый из нас понимает, что отсчет температуры идет от абсолютного нуля в одну сторону и время не течет вспять. Мы это приняли как должное и к этому привыкли. Так и в математике медикам и биологам что-то нужно принять как парадигмы,

постулаты, аксиомы и не впадать в транс при виде формулы в медицинской статье.

Изучением входящих в состав организмов химических веществ, их структуры, распределения, превращения и функции занимается *биохимия*. Парацельса можно было бы считать и предтечей биохимии, которая в XIX в. сформировалась в самостоятельную науку. Первый синтез Ф. Вёллером в 1828 г. мочевины подорвал представления о «жизненной силе», якобы участвующей в синтезе различных веществ организмом. С середины XX в. из биохимии выделились в самостоятельные направления *молекулярная биология*, *биоэнергетика* и *техническая и медицинская биохимия*, которые теперь, наряду с *биофизикой*, включают в комплекс наук *физико-химической биологии и биомедицины*. Достижения этих наук немислимо охватить одним взглядом, но выделить одно из направлений, мы считаем своим долгом, поскольку здесь просматриваются и границы сред и единение фундаментальной науки и клинической медицины. Известно, что существуют два основных направления применения эндогенных биорегуляторов и метаболитов в клинической практике. Это, конечно, заместительная терапия, т.е. введение биосубстрата при его дефиците, и регуляция в виде стимуляции или торможения метаболизма при нарушении обмена в условиях патологии.

В мировой науке довольно интенсивно развивается ортомолекулярная медицина, базирующаяся на использовании лечебных свойств субстратов и эндогенных регуляторов метаболизма или «аутокоидов». К ортомолекулярным соединениям следует отнести и ряд специфических эндогенных регуляторов, таких, как оксид азота, эндотелийпродуцируемая вазодилаторная субстанция, модуляторы кальмодулина, кальцитонингенсвязанный пептид, вазоактивный интестинальный полипептид и др., а также средства генной терапии. Это, несомненно, будущее биомедицины.

Идея современной ортомолекулярной медицины, наиболее полно и выразительно сформулирована в ряде работ дважды лауреата Нобелевской премии Лайнуса Полинга. Кондукторные функции метаболитов энергетического обмена, обладающих высоким уровнем утилизации в определенных тканях, могут использоваться для избирательной доставки к органам-мишеням компонентов лекарств, а также для повышения их биобезопасности.

В последние годы благодаря энергии и усилиям академика М.А. Пальцева интенсивно развивается *молекулярная медицина*, которая интегрирует в себе фундаментальность подходов с прикладными аспектами биобезопасности. В свою очередь проблема биобезопасности весьма многогранна. Не касаясь всех её сторон, укажем лишь на вопросы безопасности лекарств и подчеркнём, что, по данным ВОЗ, смертность от лекарств занимает в общей структуре смертности четвертое место — после сердечно-сосудистой, онкологической патологии и травм. В США неправильное употребление лекарств ежегодно приводит к смерти более 100 тыс. человек и к развитию у 2,2 млн. пациентов тяжелых заболеваний. В России этой статистики нет, но нетрудно представить, что столь же внушительные показатели «лекарственной болезни» и у нас. Расходы на борьбу с лекарственными осложнениями составляют от 5 до 17% затрат на здравоохранение в разных странах [3].

Еще одно направление — *биотехнология* — включает в себя совокупность гено-инженерных методов, живых организмов и биологических процессов. В связи с успехами молекулярной биологии и биомедицины все более уверенно выдвигается на первый план направление, связанное с биотехнологическим синтезом метаболитов и эндогенных биорегуляторов обменных процессов. Биотехнологическая революция в конце XX века открыла новую эру в развитии биомедицины [25]. Генотерапев-

тический и генопрофилактический аспекты биомедицины связаны с достижениями современной гибридной технологии и генной инженерии. В генной терапии лидируют исследования в области клинической фармакологии, эндокринологии, кардиологии и онкологии. Достигнуты успехи в познании механизмов запуска и торможения превращений нормальной клетки в раковую за счет влияния на активность теломеразы опухолевой клетки и других «мишеней» онкогеназа.

С развитием в последние десятилетия стереомолекулярной биологии объектом исследователей стал анализ возможностей повышения терапевтической эффективности известных лекарств за счет избирательного использования оптически активных энтомеров, а также их предпочтительных конформеров. Избавление больных от «изомерического балласта» рацемических веществ на основе модификации конформационной структуры — путь к излечению от «лекарственной болезни», а в конечном итоге — к улучшению здоровья и сохранению жизни.

### Декартовы векторы биомедицины

Главным принципом познания с эпохи Парацельса все чаще становился опытно-экспериментальный метод исследования. Многие исследователи отвергали схоластику и выдвигали программы обновления наук. Английский философ Ф. Бэкон (1561–1626) считал, что в прежней медицине «мы встречаем много повторений, но мало истинно новых открытий». Такие открытия, касающиеся природы самого человека, как считали многие естествоиспытатели, могут быть получены только экспериментально, т.е. в рамках биомедицины.

В ряду великих творцов науки всех времен острыми пиками выделяются истинные гении. Даже в их числе особый историко-научный пик приходится на Рене



Декарта (1596–1650), личности и трудам которого посвящены тысячи работ. Многие ученые подчеркивают, что без Декарта современный мир науки был бы невозможен. В своих «Правилах для руководства ума» [13] он дал начало новой науке и ее аппарату в виде *всеобщей или универсальной математики*, ввел переменные величины в аналитическую геометрию [12]. Он создал и научил человечество пользоваться системой величин в «декартовых координатах», сформулировал принципы моделирования и определил три основных средства познания: *интуицию* (качественную логическую «единицу»), *дедукцию* (процесс движения и последовательности), *полную эnumerацию* (количественное завершение обретенного знания) или *индукцию* (гарант *истинности* в непрерывном воспроизведении процесса). Его представления явились предтечей базовых аспектов биомоделирования.

Особое место в его трудах занимают теоретические аспекты биологической медицины. «Вся философия подобна как бы дереву, корни которого – метафизика, ствол – физика, а ветви.... все прочие науки, сводящиеся к трём главным: *медицине*, *механике* и *этике*» [12]. Преклоняясь перед Гарвеем, Декарт пытался понять суть автоматизма сердца, собственноручно производя исследования на животных. В свою очередь нобелевский лауреат В. Эйнтховен (1924), в знак преклонения перед идеями Декарта, ввел в символику ЭКГ декартовы обозначения величин ряда P, QRS, T, U и т.д.

*Цель познания*, по Декарту, – установление взаимосвязи явлений, поскольку «естественный порядок» представляет собой бесконечную цепь причинных связей. *Разум* – основа познания и поведения, источник знания и критерий его истинности. *Организм* – часть телесной природной субстанции, элементы которой взаимодействуют друг с другом под влиянием внешних воздействий. *Жизнь* – процесс, представляющий собой единство постоян-

ных непосредственных реакций тела на эти воздействия. Декарт ввел понятие о рефлексивности и разработал схему рефлекса, полагая, что все процессы жизнедеятельности (кроме мышления) имеют чисто рефлекторную природу. Декарт считал, что тело человека является *автоматом*, его движущей силой является *теплота*, источником которой служат происходящие в теле процессы «сгорания без пламени». Его трактовки процессов кровообращения и пищеварения, теорий боли, голода, жажды, в которых он отличал соматические проявления от сопровождающих их ощущений, оптическая теория зрения и физиологическая теория памяти во многом предвосхитили и направили все последующие исследования в биомедицине, вплоть до наших дней. Работы Декарта оказали основополагающее воздействие на развитие философии и естественных наук в XVII–XVIII вв. и не теряют актуальности для современной науки. Его идеи оформили процессы *моделирования* в биологических системах не только в виде системы методов, но, что самое главное, в методологическом аспекте.

Представления Декарта получили развитие во многих направлениях научных знаний. Остановимся лишь на одном из них. Идеи Декарта о рефлекторной природе процессов жизнедеятельности были фундаментально подтверждены И.М. Сеченовым и обоснованы расшифровкой рефлекторной дуги И.П. Павловым [18]. Сложные процессы управления в организме на основе алгоритмической и критериальной обратной связи расшифрованы академиком П.К. Анохиным [1] и представлены в виде концепции *функциональных систем*. Важным положением этой концепции является представление об афферентном синтезе. Прежние взгляды основывались на простой регуляторной цепи условных рефлексов: сигнал → ответ. П.К. Анохин убедительно показал, что любому поступку человека или животного

го предшествует совокупная взаимооценка условий данного момента, основанная на прошлом опыте [1].

В свете современных представлений концепция П.К.Анохина вскрывает два прежде мало рассматривавшихся направления исследования функций головного мозга как интегративного центра: устойчивости нелинейных регулируемых систем в целом и стабильности вероятностно-детерминированных подсистем целостного организма человека и животных при неограниченных возмущающих воздействиях. Ученик и последователь П.К. Анохина, К.В. Судаков доказал [20], что объединение корково-подкорковых аппаратов в доминирующее возбуждение связано с определенной функциональной системой и направлено на обеспечение результата ее деятельности. Принципы *обратной афферентации* и *акцептора действия*, введенные П.К. Анохиным, придали изящную завершенность рефлекторной дуге, разработанной И.П. Павловым, и гениальному предвидению Р. Декарта.

### **Неспецифическая резистентность — барьер здоровья и нездоровья**

В концепции валеологии или науки о здоровье заслуживает внимания рассмотрение некоторых сторон её специфики. Поддержание здоровья человека в современном сложном мире, является одновременно биомедицинской и социальной проблемой, которая должна быть приоритетной в любом цивилизованном обществе. Становление валеологии в нашей стране базируется на концепции школы И.П.Павлова [18] об адаптационно-трофической функции центральной нервной системы и последующих исследованиях Н.В. Лазарева о коррекции приспособительных реакций организма с помощью адаптогенов. В дальнейшем эти исследования оформились в виде научного направления о неспецифической сопротивляемости [17]

или неспецифической резистентности организма [11, 14, 15].

Изучение эффектов феноменов и механизмов биологической составляющей здоровья и нездоровья и является основой биологической медицины или *биомедицины*.

Исследования в области изучения *неспецифической резистентности* развиваются в направлении поддержания цитогеостаза и тонуса функциональных систем, ответственных за регуляцию адаптационных процессов и обеспечивающих оптимальный уровень функционирования организма в конкретных условиях. Они включают торможение перекисного окисления липидов, повышение пула эндогенных антиоксидантов; активацию регенераторных процессов; активацию энергетического обмена; повышение фагоцитоза и других иммунных реакций; мобилизацию защитных систем и влияние на стресс-лимитирующие процессы; вовлечение протекторных механизмов пиримидинового, пуринового обмена, нейромедиаторов и их мессенджеров, регуляторных белков и пептидов [4, 7, 14, 15, 17].

Представляется логичным разделить основных состояний организма человека на здоровье (*первый статус*), патологию (*второй статус*) и *третий статус*, как состояние, характеризующее функциональные системы в период экстремальных ситуаций, связанных с высокими физическими и психическими нагрузками, а также воздействием на организм стресса и экологических факторов. К основным экологическим факторам относятся климатические особенности, космическое и электромагнитное излучения, баровоздействие, профессиональные вредности и др. [14, 33, 38, 39]. *Третий статус* некоторыми авторами расценивается как «предболезнь», но этот термин следует рассматривать скорее как сленг, антонимом которому должно было бы соответствовать столь же невразумительное понятие «предздоровья».

Биологические проявления от воздействия внешней среды и от социальных потрясений отражаются состояниями организма. Неблагоприятные действия либо нейтрализуются системами биологической защиты, либо протектируются. В любом случае социальные и экологические потрясения создают условия при имеющейся предрасположенности к болезни и развитию функциональной и структурной неполноценности в деятельности целостного организма.

В прикладном аспекте воздействия на неспецифическую резистентность представляют собой комплекс мероприятий (вакцинация, лекарственная профилактика, использование адаптогенов, стресс-протекторов) в отношении здорового человека с целью предупреждения развития у него патологических процессов. Иными словами — это создание барьера между состояниями здоровья и нездоровья. Фундаментальные основы такого барьера обеспечиваются исследованиями в биомедицине, и прежде всего в направлении повышения неспецифической резистентности.

Неспецифическая реактивность организма является отражением общебиологической вариабельности и изменчивости [11]. Индивидуальная резистентность отчетливо проявляется в реакциях организма при воздействии факторов различной природы и отображается, а по-видимому, и закрепляется генетическими процессами. Согласно неodarвинистской концепции, мутации, происходящие в соматических клетках, не наследуются и не оказывают влияния на эволюцию. Известные австралийские ученые [19], анализируя работу иммунной системы, показали возможность переноса ДНК из соматических клеток в половые. Конечно, это дискуссионный вопрос, но в свете исторических реминисценций открывает поле для размышлений. Поистине — рывок вперед смещает нас назад. Еще Жан Батист Ламарк (1744–1829) высказал гипотезу о на-

следовании приобретенных признаков. Именно он создал учение об эволюции живой природы, разработал основы зоопсихологии, а в 1802 году ввел в научный обиход термин «биология».

На протяжении тысячелетий развития естественных наук доминировал подход «расчлени и описывай». Если же изучать объект, не ломая, — остается наблюдать реакции. Известно, что наиболее важные процессы протекают на границах раздела сред, где «создаются напряжения между разноименными полюсами, между душой и телом, между содержанием и формой, между частицами и волнами, между числами и ощущениями» [22]. Это исторически предопределило следующую сентенцию: «воздействуй и смотри». Однако не всегда результат такого подхода бывает очевиден.

Мы зачастую сталкиваемся с явлениями инвариантности или нечувствительности, когда полученная информация не классифицируется, хотя она понята и осознана. Но, не попав в нужную «ячейку» научных представлений, она не инициирует размышлений в нужном направлении, не открывает горизонтов. Как будто бы и изюминка, но результат — тишина [5]. Вот почему мы можем говорить, что современная медицина — это не только технологии и мастерство врачевания. Это прежде всего — использование достижений и постоянно пополняемых знаний смежных наук, составляющих интегральное поле биомедицины.

### Литература

1. Анохин П.К. Теория функциональной системы. *Усп. физиол. наук*, 1,1, 19-54, 1970.
2. Аристотель. Метафизика. В кн.: *IV. М.-Л., Соцэкиз, 1934.*
3. Астахова А.В., Лепяхин В.К. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности лекарств. М., с.199, 2004.
4. Ашмарин И.П., Каразеева Е.П. Нейропептиды. В кн.: *Биохимия мозга. СПб., с.232-266, 1999.*

5. *Босс В.* Интуиция и математика. М., Айрис-пресс, с.186, 2003.
6. *Бурбаки Н.* Очерки по истории математики. М., ИЛ, 1963.
7. *Галенко-Ярошевский П.А., Гацура В.В.* Этапы и перспективы развития фармакологии. Краснодар, с.153, 2003.
8. *Гесиод.* Теогония. Работы и дни. Т. X. Эллинические поэты. М., 1929.
9. *Гиппократ.* Избранные книги (Перевод с греч. проф. В.И.Руднева.). М., «Сварог», 1994.
10. *Гомер.* Илиада. Одиссея. М., ГИХЛ, 1967.
11. *Даренская Н.Г., Короткевич А.О.* Неспецифическая реактивность организма и принципы формирования индивидуальной резистентности. М., с.240, 2001.
12. *Декарт Р.* Избранные произведения. М., 1950.
13. *Декарт Р.* Рассуждение о методе с приложениями «Диоптрика», «Метеориты», «Геометрия». М., 1953.
14. *Каркищенко Н.Н.* Лекарственная профилактика. М., с. 751, 2001.
15. *Каркищенко Н.Н.* Психонитропизм лекарственных средств. М., Медицина, с. 206, 1993.
16. *Колмогоров А.Н.* Основные понятия теории вероятностей. М.-Л., ОНТИ, 1936.
17. *Лазарев Н.В.* /ред./ Фармакология патологических процессов. Л., с.299 с, 1951.
18. *Павлов И.П.* Рефлекс пели. Полное собр. трудов, т. 3. М., Изд-во АН СССР, с. 242-247, 1949.
19. *Стил Э., Линдли Р., Бланден Р.* Что, если Ламарк прав? М., Мир, с.2 67, 2002.
20. *Судаков К.В.* Приоритетные фундаментальные исследования интегративной деятельности нервной системы. *Вестник РАМН*, с. 3-6, 2003.
21. *Федоровский Г.* Шеренга великих медиков. Варшава, 1975.
22. *Хоффман Р.* Такой одинаковый и разный мир. М. Мир, с. 294, 2001.
23. *Чанышев А.Н.* Эгейская предфилософия. М., МГУ, 1970.
24. *Azam P., Peiffer J.C., Bonnet P.A. et al.* Qualitative and quantitative evaluation of a local lymph node assay based on *ex vivo* interleukin-2 production. *Toxicology* 206, 285-298, 2005.
25. *Banker G., Rhodes Ch.* A view to future modern Pharmaceutics. 3rd ed., Marcel Dekker Inc., .N.Y., P. 9-18, 1996.
26. *Chiarini A., Petrini P., Bozzini S. et al.* Silk fibroin/poly (carbonate)-urethane as substrate for cell growth: in vitro interactions with human cells. *Biomaterials*, 24, 789-799, 2003.
27. *Contrera J.F., Matthews E.J., Kruhlak N.L. et al.* Estimating the safe starting dose in phase I clinical trials and no observed effect level based on QSAR modeling of the human maximum recommended daily dose. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 40, 185-206, 2004.
28. *Davies J., Ward R.S., Hodges G. et al.* Quantitative structure-activity relationship modeling of acute toxicity of quaternary alkylammonium sulfobetaines to *Daphnia magna*. *Environmental Toxicology and Chemistry* 23, 2111-2115, 2004.
29. *Dearman R.J., Skinner R.A., Deakin N. et al.* Evaluation of an in vitro method for the measurement of specific IgE antibody responses: the rat basophilic leukemia (RBL) cell assay.
30. *Lazarova M., Slaménova D.* Genotoxic effects of a complex mixture adsorber onto ambient air particles on human cells in vitro: the effects of vitamins E and C. *Mufftion Research*, 557, 167-175, 2004.
31. *Helma C.* In silico predictive toxicology: the state-of-the-art and strategies to predict human health effects. *Current Opinion in Drug Discovery and Development* 8, 27-31, 2005.
32. *Hosoya K., Hori S., Ohtsuki S. et al.* A new in vitro model for blood-cerebrospinal fluid barrier transport studies: an immortalized choroids plexus epithelial cell line derived from the ts58 SV40 large T-antigen gene transgenic rat. *Advanced Drug Delivery Reviews* 56, 1875-1885, 2004.
33. *Lindon, J.C., Holmes, E. Nicholson, J.K.* Toxicological applications of magnetic resonance. *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy* 45,109-143,2004.
34. *Masungi C., Borremans C., Willems B. et al.* Usefulness of a novel Caco-2 cell perfusion system. In vitro prediction of the absorption potential of passively diffused compounds. *J. of Pharmaceutical Sciences* 93, 2507-2521, 2004.

35. Mekenyan O., Dimitrov S., Serafimova R. et al. Identification of the structural requirements for mutagenicity by incorporating molecular flexibility and metabolic activation of chemicals. I TA100 model. *Chemical Research in Toxicology* 17, 753-766, 2004.
36. Mekenyan O., Nikolova N., Schmieder P. et al. COREPA-M: a multy-dimensional formulation of COREPA. *QSAR and Combinatorial Science* 23, 5-18, 2004.
37. Schafer V., Briesen.L., Rubsamen-Waigmann H. et al. Phagocytosis and degradation of human macrophges. *J.Microencapsul.* V.67, P. 18-23, 1994.
38. Snape J.R., Maund S.J., Pickford D.B. et al. Ecotoxicogenomics: the challenge of integrating genomics and terrestrial ecotoxicology. *Aquatic Toxicology* 67, 143-154, 2004.
39. Testa A., Cordelli E., Stronati L. et al. Evaluation of genotoxic effect of low level 50 Hz magnetic fields on human blood cells using different cytogenetic assays. *Bioelectromagnetics* 25, 613-619, 2004.
40. Van de Bovenkamp M.M., Groothuis G., Draaisma A. et al. A new human in vitro model to study early fibrogenesis. *Hepatology* 40, 538A-538A, 2004.
41. Wang Q., Rager J.D., Weinstein K. et al. Evaluation of the MDR-MDCK cell line as a permeability screen for the blood-brain barrier. *International J. of Pharmaceutics* 288, 349-359, 2005.
42. Waters M.D.F. Toxicogenomics and systems toxicology: aims and prospects. *Nature Reviews Genetics* 5, 936-948, 2004.

## FORMATION AND DEVELOPMENT OF BIOLOGICAL MEDICINE

N.N. Karkischenko

*Research Center for Biomedical Technologies of RAMS, Moscow*

Historical aspects of formation and development of biological medicine are discussed. Biomedicine is understood as an integral complex combining biological, medical and physico-chemical sciences and providing basis for clinical medicine.

**Key words:** biomedicine, historical premises, non-specific resistance, prospects.